

論文内容の要旨

論文提出者氏名 間嶋 紗織

論文題目：

The PR interval and QRS duration could be predictors of renal function decline.

論文内容の要旨

【諸言】慢性腎臓病（Chronic kidney disease; CKD）は、国民の健康を脅かす疾患として周知されつつある。また、心機能低下が腎機能低下に先立って生じてくることはしばしば見受けられる。高血圧や糖尿病、脂質異常症、炎症、内皮障害は、CKD と心血管疾患（cardiovascular disease; CVD）に共通する危険因子であるとされている。一方、心電図におけるPR間隔とQRS幅はそれぞれCVDの予測因子となることが報告されているが、それらが腎機能低下を予測できるかどうかはまだ明らかとされていない。そこで今回我々は、PR間隔、QRS幅と、糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR）の低下率との関連性について、健康集団を対象に検討を行った。

【方法】健康診断を目的に2009年に御池クリニックを受診した健康日本人を対象とし、2009年時のPR間隔、QRS幅と、その後の3年間でのeGFR低下率との関連性について、後方視的コホート研究を行った。総受診者4303名から、高血圧症、糖尿病、脂質異常症を有する者、CKD、CVD、脳梗塞の既往がある者、検査データが不足している者、QRS幅が120msec以上の者を除外し、最終的には1149名が対象となった。なお、この中には抗不整脈薬を内服しているもの、心電図上、1度房室ブロックや左室肥大を認める者は含まれていなかった。本研究はヘルシンキ宣言に基づき行われ、倫理委員会の承認を受け、対象となる参加者に対してはデータ使用に関しての同意を得た。喫煙歴は現在喫煙中か否か、飲酒歴は毎日飲酒するか否か、運動習慣は30分、週2回以上行うか否かで判断した。Body mass index（BMI）は体重を身長²で除した。eGFRは日本腎臓学会が提唱する次の公式によって算出した。男性； $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$ (ml/min/1.73 m²)、女性； $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$ (ml/min/1.73 m²) × 0.739。標準12誘導心電図は午前中に臥位で測定した。PR間隔はP波の起点からQ波開始まで、QRS幅はQRS複合体の開始から終了までの時間を自動解析した。統計学的解析は、JMPソフトウェア（SAS Institute Inc., Cary, NC）を用いた。連続変数の値は平均±標準偏差で表記した。中性脂肪は正規分布していないため、解析前に対数変換を行った。PR間隔、QRS幅と、その他の因子との関係について、ピアソンの相関係数を用いて検討した。PR間隔やQRS幅とeGFR低下率との関係についても、年齢や他の因子との関係と同様にピアソンの相関係数を用いて検討した。eGFR低下率への多様な因子の影響を検討するために、eGFR低下率を従属変数とし、年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴、運動習慣、収縮期血圧、脈拍、空腹時血糖、LDLコレステロール、log 中性脂肪、尿酸、PR間隔、QRS幅を独立変数とし、多変量解析を行った。さらに、PR間隔とQRS幅について、各々3分位により3群に分け、PR間隔が152 msec以下の群をPS群、

152msecより大きく169msec以下をPM群、169msecより大きい群をPL群、QRS幅が94msec以下の群をQS群、94msecより大きく101msec以下の群をQM群、101msecより大きい群をQL群とした。

各群間でeGFR低下率に有意差があるかどうかについて、Tukey Kramer法を用いた共分散分析を行った。年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴、運動習慣、収縮期血圧、脈拍、空腹時血糖、LDLコレステロール、log 中性脂肪、尿酸を共変数とした。また既報にて、腎疾患を持たない非糖尿病患者においてeGFRの経年的変化は1 ml/min/1.73 m²/year以下であると報告されていることを受け、1 ml/min/1.73 m²/year以下のeGFR低下率の各群での出現率を検討するために、ロジスティック回帰分析を行った。Model1では年齢、性別、BMI、喫煙歴、飲酒歴、運動習慣、収縮期血圧、脈拍、空腹時血糖、LDLコレステロール、log 中性脂肪で補正し、Model2ではさらに、調査期間中での高血圧や2型糖尿病、脂質異常症発症の有無を加えて補正を行った。p値<0.05を統計学的有意とし、オッズ比（Odds ratios; OR）と95%信頼区間（95% confidence intervals; CI）を算出した。

【結果】平均のPR間隔、QRS幅は、それぞれ162.7msec、98.2msecであった。また平均のeGFRは81.0 ml/min/1.73 m²であった。PR間隔、QRS幅はそれぞれ脈拍、eGFRと負の相関を、年齢、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖、LDLコレステロール、log中性脂肪、尿酸、クレアチニンと正の相関を認めた。eGFR低下率は、BMI、log中性脂肪、PR間隔、QRS幅と負の相関を認めた。多変量解析の結果、PR間隔を交絡因子に含めた場合、性別、BMI、log中性脂肪、PR間隔は有意な独立変数であり、QRS幅を交絡因子に含めた場合、BMI、log中性脂肪、QRS幅はeGFR低下率の有意な独立変数であった。共分散分析において、eGFR低下率はPM群とPL群（p = 0.0310）、PS群とPL群（p = 0.0006）、QM群とQL群（p = 0.0102）、QS群とQL群（p < 0.0001）で有意差を認めた。ロジスティック回帰分析において、1 ml/min/1.73 m²/year以下のeGFR低下率の出現率は、PL群はPS群に比して2.03倍（95%CI 1.49 to 2.76; p < 0.0001）、QL群はQS群に比して1.62倍（95% CI 1.16 to 2.25; p = 0.0043）であった。

【考察】本研究にて、健康集団においてPR間隔とQRS幅は腎機能低下の予測因子となることが示された。さらにPR間隔、QRS幅が大きい程eGFR低下率が1ml/min/1.73 m²/yearを超える人の割合が増加することも明らかとなった。既報にて、PR間隔の延長が発作性心房細動やペースメーカー留置、総死亡率と関連していることや、血管内皮機能障害などの予測因子となりうることが報告されている。また、QRS幅についてもCVD死亡率に関連する事が示されている。一方、CKDと心機能障害との関係は心腎連関としてよく知られ、その主要機構の一つである血管内皮機能障害は動脈硬化の原因とされているが、早期腎機能低下時より全身で生じていることが報告されている。本研究でも、CKDの危険因子とされるBMIや空腹時血糖、LDLコレステロール、低HDLコレステロール、中性脂肪、尿酸がPR間隔、QRS幅と相関を認めている。また、PR間隔、QRS幅はeGFR低下率と相関関係を認めており、PR間隔、QRS幅が血管内皮機能障害や動脈硬化と関連しているという既報と合わせると、PR間隔とQRS幅は、腎機能低下に関連することは妥当と考えられる。